

Validation du procédé

Dr. Ouahab Ammar

1. Historique de la validation

Avant le début des années 1960, la validation n'était pas une exigence réglementaire, les compagnies pharmaceutiques n'avaient pas obligation de prouver la sécurité de leurs médicaments.

Avant 1962, la seule voie pour les autorités pour prouver qu'un procédé n'avait pas fait ce qu'il devait faire était de prendre des échantillons du produit final, les analyser et montrer des écarts aux spécifications.

En 1962, aux Etats-Unis l'amendement Kefauver-Harris (respectivement sénateur américain et procureur) est approuvé suite aux malformations de nouveau-nés en Europe, liées à la prise de thalidomide pendant la grossesse de leur mère (loi signée par le président John F. Kennedy le 10 octobre 1962).

L'amendement exige alors que les fabricants de médicaments démontrent l'efficacité et la sécurité de leurs produits, déclarent les effets indésirables à la FDA et diffusent clairement aux médecins les avantages et les risques du médicament.

Ces événements ont mené à l'évaluation des procédés de fabrication

Les habitudes ont commencé à changer à la fin des années 1960 et au début des années 1970 où de nouveaux événements, tels que des comprimés de teneur non uniforme, fortement dosés et des procédures de stérilisation insuffisantes ont eu des répercussions sérieuses sur les patients.

L'attention de la FDA s'est donc à nouveau focalisée sur l'inspection des procédés de fabrication

ETATS-UNIS		EUROPE
1 ^{er} guide cGMP	1963	-
-	1971	1 ^{ère} édition du Guide Orange – GMP par le PIC
-	1977	2 ^{ème} édition du Guide Orange – GMP par le PIC
<i>Drug process inspections compliance programme, révision des cGMP</i>	1978	-
-	1983	3 ^{ème} édition du Guide Orange – GMP par le PIC
<i>Directive General Principles on Process Validation</i>	1987	-
-	1989	Guide européen des GMP par la Communauté Européenne
Proposition d'amendements cGMP, incluant les règles de la validation	1996	-
-	2001	Directive EMEA : <i>Note for guidance on process validation</i> Guide GMP : annexe 15 Qualification et Validation
-	2010	<i>En cours</i> : révision directive EMEA de 2001
<i>Nouvelle directive Process Validation: General Principles and Practices</i>	2011	-

2. Les autorités compétentes en matière d'autorisation et de surveillance des médicaments,

Au niveau national

la FDA (Food and Drug Administration, États-Unis)

l'EMA (European Medicines Agency, Union européenne),

Au niveau international
le PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention/Scheme)
l'ICH (International Conference on Harmonisation)

3. Définitions

3.1. Selon EMA / BPF EU partie II

La validation d'un procédé (VP) est la preuve documentée que le procédé mis en oeuvre à l'intérieur des paramètres établis peut fonctionner de manière efficace et reproductible pour produire un intermédiaire ou une substance active conforme à ses spécifications et à ses caractéristiques de qualité préétablies.

3.2. Selon FDA (ancienne définition)

« La validation établit la preuve documentée avec un haut degré d'assurance qu'un procédé scientifique produira régulièrement les résultats escomptés en terme de qualité et de spécifications. »

3.3. Selon FDA (définition actuelle depuis 2011)

La collecte et l'évaluation de données, de l'étape de conception du procédé à la production commerciale, qui établissent la preuve scientifique qu'un procédé est capable de fournir systématiquement des produits de qualité.

4. Pourquoi valider ?

- ✓ Concevoir et construire la qualité, la sûreté et l'efficacité au sein même du produit
- ✓ Démontrer que les fabricants contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques
- ✓ Mieux comprendre le procédé, réduisant ainsi les risques d'incidents lors de la production
- ✓ Réduire les défauts (moins de retraitements)
- ✓ Alléger les contrôles en cours de production et en fin de fabrication
- ✓ Réduire les coûts

5. Types de validation

Selon le moment où se situe la validation par rapport à la production commerciale, on distingue les trois types de la validation.

- ✓ validation prospective,
- ✓ validation simultanée ou concomitante,
- ✓ validation rétrospective.

Cette classification a été illustrée pour le principe actif dans les BPF Partie II chapitre 5.

5.1. Validation prospective

Elle est effectuée préalablement à l'étape de production, de distribution et de vente de médicaments.

Cette validation doit être complète et doit se conformer aux différentes réglementation et exigences propre à chaque entreprise. Voici les différents éléments qui peuvent apparaître dans les documents de validation

- ✓ Une brève description du procédé.
- ✓ Un résumé des étapes critiques de la fabrication à étudier.
- ✓ La liste des équipements et installations destinés à être utilisés assortie de leur statut d'étalonnage.
- ✓ Les spécifications du produit fini en vue de la libération.
- ✓ La liste des méthodes analytiques.
- ✓ Les contrôles en cours de fabrication proposés.
- ✓ Les essais supplémentaires à pratiquer.
- ✓ Le plan d'échantillonnage.
- ✓ Les méthodes d'enregistrements et d'évaluation des résultats.
- ✓ Les fonctions et responsabilités.
- ✓ Une proposition de calendrier.

5.2. Validation concomitante (ou simultanée)

La validation concomitante ou simultanée ne peut être réalisée qu'à titre exceptionnel et doit être justifié, documenté et approuvé par le personnel autorisé. Cette validation requiert les mêmes exigences réglementaires que la validation prospective.

La validation concomitante ne peut être appliquée que dans certaines circonstances, comme tels définis par la FDA:

- ✓ Un nombre limité de lots a été produit pour une étude clinique ou un médicament Orphelin ;
- ✓ Les lots sont rarement produits à cause d'une demande du marché limitée ou d'un procédé complexe multi-étapes et long ;
- ✓ Les lots sont produits par un procédé modifié (par exemple, un procédé validé dérive à l'extérieur des critères d'acceptation pour un paramètre critique donné et le lot est soumis à des tests analytiques intensifs)».

5.3. Validation rétrospective

Pour des produits plus anciens, la validation prospective n'était pas encore applicable, par conséquent, ces produits doivent être à présent validés par une validation rétrospective

Cette validation n'est applicable que pour les procédés bien établis et qui n'ont subi aucun changement important, elle se fait dans le cas où il y'a suffisamment de lots fabriqués ainsi qu'un historique suffisant du produit, Cette revue de toute la fabrication antérieure évalue les données dans le but de prouver que le processus est toujours sous contrôle.

Ce type de validation doit comporter certains éléments essentiels tel que :

- ✓ Les lots fabriqués pendant une période donnée (au minimum les 10 derniers lots consécutifs).
- ✓ Le nombre de lots libérés chaque année.
- ✓ La taille du lot, le fabricant, la concentration, l'année et la période.
- ✓ Les documents de fabrication et de conditionnement.
- ✓ Les spécifications des matières premières et du produit fini.
- ✓ La liste des actions correctives prises et les changements apportés aux documents de validation.
- ✓ Les données des essais de stabilité.
- ✓ L'analyse des tendances

la validation rétrospective pourrait aussi être employée pour fournir des données supplémentaires pour compléter la validation prospective et construire la confiance en un procédé de fabrication particulier ou le contester après réception des résultats. Cependant, ce type de validation tend à ne plus être utilisé.

6. Les principaux documents en validation

6.1. Le Plan Directeur de Validation (PDV) Selon les BPF, un plan directeur de validation doit inclure au minimum :

- ✓ **La politique de validation**
- ✓ **La structure organisationnelle des activités de validation** : description des responsabilités du personnel concernant la préparation, la vérification et l'approbation des protocoles et rapports, la réalisation des validations, la réalisation des formations relatives à la validation, etc...
- ✓ **Le relevé des installations, systèmes, équipements et procédés à valider** : résumé et compilation de toutes les activités de validation en précisant l'approche de validation utilisée (prospective, concomitante, rétrospective), les activités de revalidation, le statut actuel et le plan pour l'avenir en précisant l'intervalle maximal entre chaque revalidation.
- ✓ **Le format de la documentation** : description du format à utiliser pour les protocoles et les rapports de validation.
- ✓ **La planification et programmation** : Réalisation d'un calendrier regroupant les différents projets de validation. Il peut être regroupé avec le relevé des activités de validation indiqué ci-dessus. réalisation d'une estimation des ressources nécessaires concernant le personnel, les équipements et autres besoins spécifiques pour accomplir la validation.
- ✓ **La maîtrise des changements** : engagement de l'entreprise à contrôler les changements critiques ou mineurs impactant les matériaux, installations, équipements, systèmes, produits ou procédés.
- ✓ **La référence aux documents existants et requis.** Le PDV présente différents intérêts. Tout d'abord, il offre une vue d'ensemble de toutes les validations à réaliser et de ce fait aide au respect des délais et des coûts. Ensuite, les différentes personnes impliquées dans les validations peuvent prendre connaissance de leurs responsabilités et de leurs missions. Pour les inspecteurs, le PDV favorise la compréhension de l'approche de l'entreprise ainsi que la mise en œuvre des activités de validation.

6.2. Le protocole de validation

La rédaction d'un protocole de validation est une exigence réglementaire qui va spécifier la façon dont la validation d'un procédé particulier doit être conduite. Il décrit l'ensemble des:

- ✓ opérations à réaliser,
- ✓ les tests à effectuer
- ✓ les critères d'acceptation.

Il doit se baser sur le Plan Directeur de Validation. Un protocole de validation doit contenir au minimum les éléments suivants

- ✓ l'objectif et le contenu de la validation.
- ✓ les responsabilités concernant l'exécution, la réalisation des analyses, l'approbation, etc...
- ✓ la description du procédé de fabrication.
- ✓ l'identification des lots et la justification du nombre de lots réalisés.
- ✓ l'identification des équipements et des installations utilisées.
- ✓ l'identification des matières premières utilisées.
- ✓ les paramètres critiques du procédé et les critères d'acceptation.
- ✓ les IPC à réaliser et leurs spécifications.
- ✓ le plan de prélèvement.
- ✓ les méthodes d'essais analytiques utilisées.
- ✓ les études de stabilité devant être réalisées.
- ✓ la conclusion statuant sur le déroulement de la validation.

6.3. Le rapport de validation

Toutes les données recueillies durant la phase de validation doivent être compilées au sein d'un rapport de validation. Ce document permet de statuer sur la validation du procédé. Y sont consignés les résultats et commentaires obtenus concernant la fabrication proprement dite, les *In-Process Controls* (IPC), les tests réalisés sur le produit fini. Pour une meilleure compréhension, les différentes données pourront être présentées sous formes de graphiques ou encore de tableaux. Ces résultats sont ensuite évalués et analysés en les comparant aux limites et critères d'acceptation définis dans le protocole.

Le rapport doit également comporter toutes les modifications et les déviations rencontrées durant la réalisation des lots de validation, incluant leurs investigations, leur conclusion et les actions correctives et préventives prises. Les premières données concernant les études de stabilité peuvent être intégrées au rapport. Les dossiers de lots pourront également être joints à ce rapport. Enfin, une conclusion finale vis-à-vis du statut de la validation sera rédigée. Elle prendra en compte tous les résultats et constatations précédemment évalués.

7. La maîtrise des changements

Le statut validé d'un procédé est obtenu suite à la réalisation de plusieurs lots de validation selon des paramètres et des spécifications bien définis dans un protocole, et à l'analyse de la conformité des résultats. Toute modification apportée à des équipements, systèmes, méthodes, etc., peut changer les conditions opératoires et influencer sur la qualité du produit. Tout changement réalisé après la validation initiale doit donc être contrôlé.

La maîtrise des changements est un système formel par lequel des représentants qualifiés des secteurs concernés examinent les changements proposés. Des procédures écrites doivent être en place pour décrire les mesures à prendre lorsqu'un changement est proposé. Ces procédures doivent comprendre la planification et la soumission d'une proposition de changement avec sa justification. Il faudra évaluer les répercussions possibles sur la performance du procédé et sur le produit, ainsi que le risque qui pourrait y être associé, et déterminer la nécessité de procéder à une revalidation ou non selon l'importance du changement. Une analyse de risque peut être conduite pour aider à l'évaluation de l'impact du changement sur le procédé validé.

La finalité d'un système de maîtrise des changements est de veiller à ce que toutes les modifications signalées ou demandées soient examinées, documentées et autorisées par l'Assurance Qualité de façon satisfaisante.

8. La revue Qualité périodique :

La revue annuelle des produits (APR) ou revue qualité périodique représente le bilan de tous les événements survenus pour un produit fini ayant une AMM et s'intègre dans le cycle développement / validation / maîtrise des changements.

C'est une revue régulière, périodique, concernant tous les médicaments commercialisés par une industrie pharmaceutique. Tout au long des différentes étapes de fabrication et au cours d'une période déterminée.

Cette revue doit être conduite avec l'objectif de :

- ✓ Vérifier la conformité et la robustesse des procédés de production.
- ✓ Contrôle des spécifications des matières premières et du produit fini.
- ✓ Mettre en évidence les dérives.
- ✓ Identifier les mesures correctives ou préventives à mettre en œuvre, ainsi que les éventuelles variations réglementaires ou qualité à introduire en vue d'améliorer la qualité du produit.

A chaque début d'année, un programme d'APR est établi par l'assurance qualité en tenant compte des résultats de la revue précédente. Les produits, les lots impactés par la revue et la date d'établissement seront fixés dans le programme.

9. La revalidation

La revalidation constitue un outil de perfectionnement et de vérification que les changements introduits volontairement ou non dans le procédé n'ont pas d'effets nuisant sur les caractéristiques du produit et de sa qualité finale. Il existe deux catégories de revalidation :

- ✓ La revalidation périodique à intervalles déterminés, ça sert à la confirmation de la maîtrise du procédé
- ✓ La revalidation à la suite d'un changement pouvant avoir une incidence sur l'efficacité la sûreté ou la qualité du produit (cours SUPAC)

10. Autre types de validation

- ✓ Validation des équipements : Qualification
- ✓ Validation des méthodes analytiques
- ✓ Validation des procédés de nettoyage
- ✓ Validation des systèmes informatisés
- ✓ Validation de la durée de stockage
- ✓ Validation des méthodes de prélèvement
- ✓ Validation des matières premières

11. LES APPROCHES DE VALIDATION DE PROCEDES DE FABRICATION

La FDA présente une seule approche qui contient trois étapes, mais l'EMA présente trois approches en accompagnement avec un suivi en continu.

11.1. Selon EMA

11.1.1. L'approche traditionnelle (selon EMA)

- ✓ La phase du développement
 - .1.1. Développement de la formule
 - .1.2. Développement du procédé
 - ✓ La phase d'Augmentation d'échelle
 - ✓ La phase de validation
 - ✓ La phase de production
- Un certain nombre de lots du produit fini sont fabriqués dans des conditions de routine pour confirmer la reproductibilité
 - Le nombre de lots fabriqués et le nombre d'échantillons prélevés doivent reposer sur des principes de gestion du risque qualité,
 - Il est généralement jugé acceptable d'utiliser au minimum trois lots consécutifs.
 - Un protocole de validation du procédé doit être préparé et doit définir les paramètres critiques du procédé (PCP), les attributs qualité produit critiques (AQC) et les critères d'acceptation connexes qui doivent reposer sur les données du développement et les connaissances documentées du procédé. Ce protocole contient les éléments suivants:
 - ✓ Brève description du procédé et référence au Dossier Maître du lot correspondant ;
 - ✓ Fonctions et responsabilités ;
 - ✓ Résumé des AQC à examiner ;
 - ✓ Résumé des PCP et leurs limites ;

- ✓ Résumé d'autres caractéristiques et paramètres (non critiques) qui feront l'objet d'un examen ou d'une surveillance pendant la validation, et les motifs de leur inclusion
- ✓ Liste des équipements/des installations à utiliser (y compris les équipements de mesure/de surveillance/d'enregistrement) et statut d'étalonnage ;
- ✓ Liste des méthodes analytiques et validation de la méthode, le cas échéant ;
- ✓ Contrôles en cours de fabrication proposés avec leurs critères d'acceptation et le(s) motif(s) expliquant la sélection de chacun des contrôles proposés ;
- ✓ Tests supplémentaires à effectuer avec leurs critères d'acceptation ;
- ✓ Plan d'échantillonnage et sa justification ;
- ✓ Méthodes d'enregistrement et d'évaluation des résultats ;
- ✓ Processus de libération et certification des lots (le cas échéant).

11.1.2. *Approche de Vérification en continu du procédé (selon EMA)*

Pour les produits développés selon une approche de qualité par la conception (QbD de ICH Q8), où il a été scientifiquement établi pendant le développement que la stratégie de contrôle génère un niveau élevé d'assurance de la qualité du produit, une vérification en continu du procédé peut alors être utilisée comme une alternative à la validation classique.

- La **méthode** utilisée pour vérifier le procédé doit être définie.
- Une **stratégie de contrôle scientifique** doit être définie pour les caractéristiques requises pour les matières entrantes, les attributs qualité produit critiques et les paramètres critiques du procédé afin de confirmer la réalisation du produit.
- Une **évaluation régulière de la stratégie** de contrôle doit également être incluse. La technologie d'analyse de procédé (PAT) et un processus de contrôle statistique à plusieurs variables peuvent être utilisés comme outils.
- Chaque fabricant doit **déterminer et justifier le nombre de lots** nécessaires pour démontrer que le procédé est capable de fabriquer systématiquement un produit de qualité. (la même taille que les lots destinés à l'échelle commerciale, et l'utilisation de toute autre taille doit être justifiée)

Les principes généraux énoncés ci-dessus aux points 1 –14 restent valables.

- | | |
|--|---|
| 1. types de validation. | 8. taille des lots. |
| 2. Chapitre5. | 9. Qualif des equip. |
| 3. approches. | 10. connaissances des etudes de developement. |
| 4. nouveaux produits. | 11. Qualif de personnel. |
| 5. transfert de site+bracketing et matrixing | 12. Qualif des fournisseurs + ICH Q9. |
| 6. transfert de produit | 13. Espace de conception+strategie de controle. |
| 7. attrib qualit AQ et PP. | 14. mise sur le marche |

11.1.3. *Approche hybride (selon EMA)*

Une approche hybride mêlant l'approche traditionnelle et la vérification en continu du procédé peut être utilisée quand les connaissances du produit et la compréhension du procédé issues de l'expérience de fabrication et des données historiques des lots sont suffisantes.

Cette approche peut aussi être utilisée pour des activités de validation après modifications ou pendant le suivi en continu du procédé, même si le produit a été validé à l'origine avec une approche traditionnelle.

11.1.4. *Suivi en continu du procédé tout au long du cycle de vie (selon EMA)*

Ce suivi et pour objectif de surveiller la qualité du produit pour garantir le maintien sous contrôle tout au long du cycle de vie du produit à travers l'évaluation des tendances du procédé concerné. Il s'applique aux trois approches de validation

- **L'ampleur et la fréquence du suivi** en continu du procédé doivent être revues régulièrement. À tout moment tout au long du cycle de vie du produit, il peut être approprié de modifier les exigences pour tenir compte du niveau actualisé des connaissances du procédé et de ses performances.
- Le suivi en continu du procédé doit être conduit selon **un protocole** approuvé ou des documents équivalents, et **un rapport** doit être préparé pour documenter les résultats obtenus. Des **outils statistiques** doivent être utilisés, le cas échéant, pour appuyer les conclusions au regard de la variabilité et de la capacité d'un procédé donné, et pour en garantir le contrôle.

- Le suivi en continu du procédé doit être utilisé tout au long du cycle de vie du produit pour appuyer le statut de validation du produit tel que documenté dans la Revue Qualité Produit. **Les changements progressifs avec le temps** doivent aussi être considérés, et la nécessité de toute mesure supplémentaire, comme par exemple le renforcement de l'échantillonnage, doit être évaluée.

11.2. Selon FDA

FDA décrit les activités de validation du procédé en trois étapes :

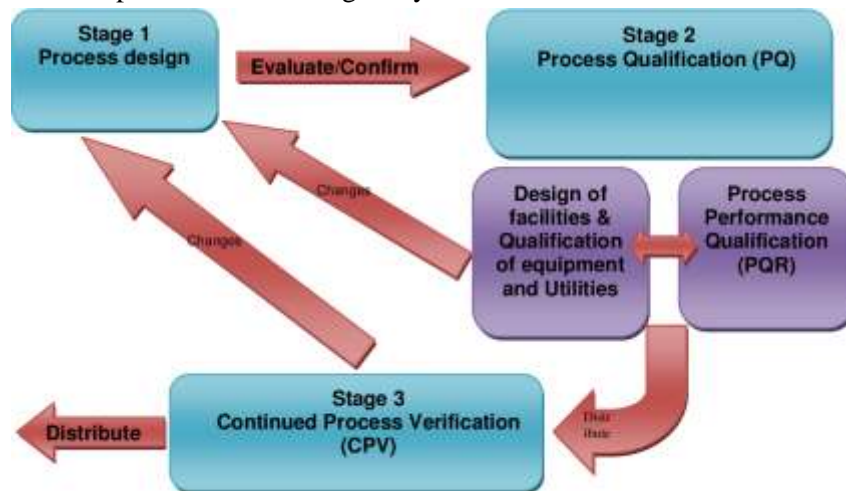
Étape 1 : Conception du procédé .

Étape 2 : Qualification du procédé .

2.1. Qualifications des équipements

2.2. Qualification de performance du procédé (PPQ)

Étape 3 : Suivi en continu du procédé tout au long du cycle de vie



Stage 1 — Process Design (Conception du procédé)

Phase de conception et de définition du procédé, correspond aux pré-requis indispensables pour une validation de procédé. Cette étape permet, notamment, de formaliser les connaissances Produit/Process dans l'optique d'identifier les paramètres process et les conditions opératoires qui seront à valider.

Stage 1: Vue de l' ICH

Q1 : Essais de stabilité

Q2 : Validation d'analyse

Q3 : Impuretés

Q4 : Pharmacopée

Q5 : Qualité des produits issus de la biotechnologie

Q6 : Spécifications

Q8 : Développement pharmaceutique

Q9 : Gestion des risques liés à la qualité

Q10 : Système qualité pharmaceutique

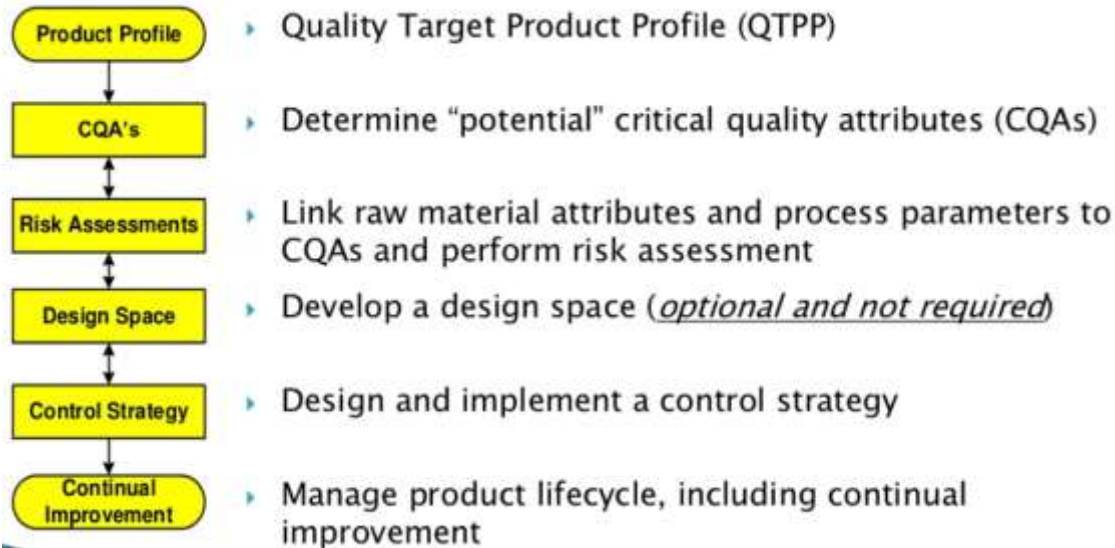
Q11 : Mise au point et fabrication de substances pharmaceutiques

Q12 : Gestion du cycle de vie (step 5) 20/11/2019

Q13 : Fabrication continue de substances médicamenteuses et de produits médicamenteux (step1)

Q14 : Développement de procédures analytiques et révision de la validation analytique Q2 (R1) (step1)

Conception du procédé (process design)



- a. **Profil cible de qualité du produit « The quality target product profile » (QTPP):** Le profil cible de qualité du produit constitue la base de la conception de la mise au point du produit. Les facteurs à considérer pour le profil cible de qualité du produit sont par exemple : l'utilisation prévue en milieu clinique, la voie d'administration, la forme posologique et les modes d'administration du médicament;
- b. **Aspect de qualité essentiel « The critical quality attributes » CQA :** Propriété ou caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique qui doit être comprise dans une limite, une fourchette ou une distribution appropriée afin de garantir la qualité désirée du produit.
Pour une forme orale solide telle qu'un comprimé, les CQA sont typiquement l'uniformité de teneur, la dissolution, la friabilité... Si le procédé de fabrication établi requiert une forme granulée intermédiaire, la liste de CQA inclura, par exemple, la distribution granulométrique
- c. **Évaluation des risques:** Lier les caractéristiques matérielles (MA) et les paramètres de procédé (PP) aux aspects de qualité essentiels du produit pharmaceutique. On peut se servir d'outils d'évaluation des risques pour définir et établir l'ordre des paramètres (p. ex. : procédé, matériel, matières entrantes) pouvant influencer sur la qualité du produit, d'après des données expérimentales initiales et des connaissances antérieures. Quality Risk Management Process - Q9
- d. **Espace de conception:** La relation entre les éléments d'entrée du processus (attributs matières et paramètres de procédé) et les aspects de qualité essentiels peut être décrite dans l'espace de conception
- e. **Stratégie de contrôle:** Une stratégie de contrôle vise à s'assurer qu'un produit devant respecter des exigences de qualité soit produit de façon uniforme.
- f. **Gestion du cycle de vie du produit et amélioration continue :** Tout au long du cycle de vie du produit, les entreprises ont l'occasion d'évaluer les possibilités d'approches innovantes afin d'améliorer sa qualité (voir la directive Q10 et Q12 de l'ICH).

Stage 2 — Process Qualification

Cela consiste, d'abord, à qualifier

- ✓ les équipements, les utilités et les locaux et,
- ✓ ensuite, à qualifier la performance du procédé (Process Performance Qualification 'PPQ').

PPQ Protocol

- ✓ Les conditions de fabrication, y compris les paramètres de fonctionnement, les limites de traitement et les entrées de composants (matières premières).
- ✓ Les données à collecter et quand et comment elles seront évaluées.

- ✓ Tests à effectuer (en cours de fabrication, distribution, caractérisation) et critères d'acceptation pour chaque étape de traitement significative.
- ✓ Le plan d'échantillonnage, y compris les points d'échantillonnage, le nombre d'échantillons et la fréquence d'échantillonnage pour chaque opération et attribut d'unité. Le nombre d'échantillons doit être suffisant pour garantir une fiabilité statistique suffisante de la qualité à la fois au sein d'un lot et entre les lots. Le niveau de confiance sélectionné peut être basé sur une analyse des risques en ce qui concerne l'attribut particulier examiné. L'échantillonnage à ce stade devrait être plus étendu que ce qui est typique lors de la production de routine.
- ✓ Critères et indicateurs de performance du procédé qui permettent une décision fondée sur la science et les risques quant à la capacité du procédé à produire de manière cohérente des produits de qualité. Les critères devraient inclure:
 - ◇ Une description des méthodes statistiques à utiliser pour analyser toutes les données collectées (par exemple, des mesures statistiques définissant la variabilité intra-lot et inter-lot).
 - ◇ -Disposition permettant de traiter les écarts par rapport aux conditions attendues et de traiter les données non conformes. Les données ne devraient pas être exclues d'un examen plus approfondi en termes de PPQ sans justification documentée et fondée sur des données scientifiques.
- ✓ Conception des installations et qualification des services publics et de l'équipement, formation et qualification du personnel et vérification des sources de matériaux (composants et conteneurs / fermetures), si cela n'a pas été fait auparavant.
- ✓ État de la validation des méthodes analytiques utilisées pour mesurer le processus, les matériaux en cours de fabrication et le produit.
- ✓ Examen et approbation du protocole par les services appropriés et l'unité qualité.

PPQ Exécution du protocole et rapport

Ce rapport devrait:

- ✓ Discutez et référenciez tous les aspects du protocole.
- ✓ Résumez les données collectées et les analysez, comme spécifié par le protocole.
- ✓ Évaluez toutes les observations inattendues et les données supplémentaires non spécifiées dans le protocole.
- ✓ Résumez et discutez toutes les non-conformités de fabrication telles que les écarts, les résultats de tests aberrants ou d'autres informations ayant une incidence sur la validité du processus.
- ✓ Décrivez de manière suffisamment détaillée les actions correctives ou les modifications à apporter aux procédures et contrôles existants.
- ✓ Énoncez une conclusion claire quant à savoir si les données indiquent que le processus remplit les conditions établies dans le protocole et si le processus est considéré comme étant dans un état de contrôle. Sinon, le rapport devrait indiquer ce qui doit être accompli avant qu'une telle conclusion ne puisse être tirée. Cette conclusion devrait être fondée sur une justification documentée de l'approbation du processus et de la mise sur le marché de lots produits par celui-ci en tenant compte de l'ensemble des connaissances et des informations acquises de la phase de conception à la phase de qualification du processus.
- ✓ Inclure tous les examens et approbations appropriés du département et de l'unité de qualité.

Stage 3 — Continued Process Verification (Suivi en continu de vérification du procédé)

Les pré-requis de la Continued Process Verification sont issus principalement des conclusions du rapport de PPQ pour mettre en œuvre les activités de **Statistical Process Control (SPC)** et de surveillance du statut validé (state of control) tout au long du cycle de vie du produit. Il s'agit de pouvoir démontrer que le procédé ne dévie pas dans le temps et qu'il reste sous contrôle après des actions d'amélioration continue des performances du process (Change Management).

Etapas de validation selon FDA vs EMA

FDA	EMA
Etape 1: Conception de processus	ICH Q8 +Q9+Q10
Etape 2.1: Qualification de processus (eqpt , ..) Etape 2.2: Qualification de processus (PPQ , nombre de lots a justifier)	Annexe 15 3 approches: traditionnelle(encore avec 3 lots), verification en continu (QbD ICH Q8), hybride.
Etape 3: Suivi en continue du procédé	Annexe 15 – Suivi

12. Comparaison entre « l'approche traditionnelle » et « L'approche QbD »

APPENDICE 1 APPROCHES DIFFÉRENTES POUR LE DÉVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE

Le tableau qui suit a été élaboré afin d'illustrer certaines différences possibles entre ce que l'on considère comme une approche minimale et comme une approche améliorée de qualité par la conception à l'égard de divers aspects du développement pharmaceutique et de la gestion du cycle de vie. Les comparaisons sont présentées seulement pour aider le demandeur à mieux comprendre un éventail d'approches possibles du développement pharmaceutique et ne sont pas considérées comme exhaustives. Le tableau n'a pas été conçu pour définir exclusivement la seule approche qu'une entreprise pourrait adopter. Selon l'approche améliorée, l'établissement d'un espace de conception ou la conduite d'essais de mise en circulation en temps réel ne sont pas forcément nécessaires. Au sein de l'industrie pharmaceutique, les pratiques actuelles varient et reposent sur l'une ou l'autre des approches présentées dans le tableau.

Aspect	Approches minimales	Approches améliorées de qualité par la conception
Développement pharmaceutique global	<ul style="list-style-type: none"> • Principalement empirique • Recherche de développement portant souvent sur une variable à la fois 	<ul style="list-style-type: none"> • Compréhension systématique des mécanismes qui lient les caractéristiques matérielles et les paramètres de procédé aux aspects qualitatifs essentiels du produit pharmaceutique • Expériences à plusieurs variables pour comprendre le produit et le procédé • Établissement d'un espace de conception • Utilisation des outils de technologie d'analyse de procédé
Procédé de fabrication	<ul style="list-style-type: none"> • Fixe • Validation reposant principalement sur les premiers lots à grande échelle • Point de mire sur l'optimisation et la reproductibilité 	<ul style="list-style-type: none"> • Réglable dans l'espace de conception • Approche du cycle de vie pour la validation et, idéalement, vérification continue du procédé • Axé sur la stratégie de contrôle et la robustesse • Utilisation de méthodes statistiques pour le contrôle des procédés

Aspect	Approches minimales	Approches améliorées de qualité par la conception
Contrôle des procédés	<ul style="list-style-type: none"> • Essais en cours de fabrication utilisés principalement pour les décisions d'aller de l'avant ou non • Analyse hors ligne 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisation des outils de technologie d'analyse de procédé jumelée à la régulation par l'amont et à des contrôles rétroactifs • Suivi des opérations du procédé et établissement de tendances visant à appuyer les activités d'amélioration continue suivant l'approbation
Spécifications du produit	<ul style="list-style-type: none"> • Moyens de contrôle principal • Fondées sur les données sur les lots accessibles au moment de l'homologation 	<ul style="list-style-type: none"> • Élément faisant partie de la stratégie globale de contrôle de la qualité • Fondées sur la performance du produit souhaitée d'après les données à l'appui pertinentes
Stratégie de contrôle	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôle de la qualité du produit pharmaceutique effectué principalement au moyen d'essais sur les produits intermédiaires (matières en cours de fabrication) et le produit final 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualité du produit pharmaceutique assurée grâce à une stratégie de contrôle fondée sur les risques pour une bonne compréhension du produit et du procédé • Contrôles de la qualité déplacés vers l'amont, avec possibilité de conduite d'essais de mise en circulation en temps réel ou de réduction des essais sur le produit final
Gestion du cycle de vie	<ul style="list-style-type: none"> • Réactif (c.-à-d. résolution de problèmes et mesures correctives) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mesure préventive • Amélioration continue facilitée

Conclusion

Dans un environnement régulé, l'utilisateur ne peut pas échapper aux processus d'assurance qualité relatifs à la validation. Pour satisfaire l'exigence de validité, quelques efforts sont nécessaires selon la complexité de l'objet à valider. Ceci engendre des coûts et mobilise des ressources dans l'entreprise. L'obligation de planifier, d'évaluer et de vérifier en continu un procédé de façon documentée présente aussi des avantages : une planification précise et une analyse des risques peuvent se traduire par une baisse des coûts en permettant d'éviter toute « surprise » pendant l'exploitation. La préservation de la qualité constante des produits évite de coûteuses actions de rappel et améliore la satisfaction de la clientèle.

References :

- Mohammed Yacine UAKASS. Les approches de validation des procédés de fabrication et leurs applications sur les formes sèches. Université Mohammed V-Rabat. 2016
- BPF EU 2019
- cGMP-Process validation : General Guidelines and practices. 2011
- ICH Q8
- ICH Q9
- ICH Q10
- ICH Q11
- ICH Q12